

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-42519

⑤ Int. Cl.³
C 01 B 25/42
// C 09 K 3/14

識別記号

庁内整理番号
7508-4G
6561-4H

⑬ 公開 昭和57年(1982)3月10日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 磷酸ジカルシウム 2 水和物の製法

⑯ 特 願 昭55-118571

⑰ 出 願 昭55(1980)8月29日

⑱ 発 明 者 ウィリアム・マーチン・ジャー
ビス
アメリカ合衆国ミズーリ州ウェ
ブスターグローブズ・クラーク
アベニュー822番

⑲ 発 明 者 キューン・ヤング・キム
アメリカ合衆国ミズーリ州クレ
イトン・リッジムーア・ドライ
ブ11番

⑳ 出 願 人 モンサント・カンパニー
アメリカ合衆国ミズーリ州(631
66)セントルイス・ノースリン
ドバーグブウルバード800番

㉑ 代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 磷酸ジカルシウム 2 水和物の製
法

2. 特許請求の範囲

- 1)(A) 少くとも若干の加水分解安定性を与える
に充分量のピロ磷酸塩錯体を含む磷酸ジ
カルシウム 2 水和物を提供し、
- (B) この磷酸ジカルシウム 2 水和物にこれの
重量に基づいて約 0.1 重量%～約 5 重量%の
磷酸トリマグネシウムを加え、そして
- (C) この磷酸ジカルシウム 2 水和物にその重
量に基づいて約 0.1 重量%～約 3 重量%の薬
学的に許容しうる総合磷酸塩を加える
ことからなる、磷酸ジカルシウム 2 水和物の
安定化方法。

- 2) ピロ磷酸塩錯体の量が磷酸ジカルシウム 2
水和物の重量に基づいて約 0.1 重量%～約 5

重量% P_2O_5 当量のピロ磷酸塩錯体である特許
請求の範囲第 1 項に記載の方法。

- 3) 安定化作用量のピロ磷酸塩錯体が約 0.5 重
量%～約 2.5 重量% P_2O_5 当量の上記錯体であ
る特許請求の範囲第 2 項に記載の方法。

- 4) 磷酸ジカルシウム 2 水和物に約 0.5 重量%
～約 2.5 重量%の磷酸トリマグネシウムを加
える特許請求の範囲第 3 項に記載の方法。

- 5) 磷酸ジカルシウム 2 水和物に約 0.3 重量%
～約 2 重量%の少くとも 1 種の薬学的に許容
しうる総合磷酸塩を加える特許請求の範囲第
4 項に記載の方法。

- 6) 薬学的に許容しうる総合磷酸塩がトリポリ
磷酸ペンタナトリウム、トリメタ磷酸ナトリ
ウム、メタ磷酸 2 水素ジナトリウム、ピロ磷
酸テトラナトリウムおよびこれらの混合物か
らなる群より選択される特許請求の範囲第 5

たがつて磷酸ジカルシウム2水和物の改良された弗化物安定性は自然発生的加水分解および／または分解に対して安定性を改良しうることが認められる。

いずれにせよ、長期貯蔵後にも多量の可溶性弗化物を提供するような磷酸ジカルシウム2水和物の製法の必要性が存在している。今や、この必要性を充足する方法が提供される。

これらおよびその他の必要性は、下記すなわち

- (A) 磷酸ジカルシウム2水和物(DCPD)に対して少くとも若干の加水分解安定性を付与するに充分量のピロ磷酸塩錯体を含む磷酸ジカルシウム2水和物を提供し、
- (B) この磷酸ジカルシウム2水和物に、その重量に基づいて約0.1重量%～約5重量%の磷酸トリマグネシウムを加え、そして

消石灰、生石灰および水化石灰として知られている混合物を含む)のような塩基性カルシウム含有物質をオルト磷酸の希水溶液に加えてDCPDを沈殿させる。次いで、たとえば米国特許第2,287,699号、同第3,012,852号、同第3,169,096号および同第3,411,873号の各明細書に開示されているようにDCPDにカルシウム／ナトリウムピロ磷酸塩または可溶性ピロ磷酸塩を加えることによりピロ磷酸塩錯体からDCPDの加水分解安定性が得られる。

好適な態様においては、DCPDは約5.5～約6.5のpHを有するDCPDを含有する水性混合物に0.3重量% P_2O_5 相当量のピロ磷酸テトラアルカリ金属塩を加えそして次いでこのDCPDスラリーに約6.5～約8.0のpHをうるに充分量の石灰を加えることにより製造される。

ピロ磷酸塩錯体を製造するために有用な可溶

- (C) この磷酸ジカルシウム2水和物にその重量に基づいて約0.1重量%～約3重量%の乗学的に許容しうる縮合磷酸塩を加える
- ことからなる方法により達成される。

本明細書中で使用されている「DCPD」なる語は磷酸ジカルシウム2水和物を意味する。「ピロ磷酸塩錯体」なる語はDCPDに普通の加水分解安定性を与えるために沈殿段階中にDCPDに可溶性ピロ磷酸塩またはピロ磷酸のカルシウム-アルカリ金属塩が添加される際に生成される化学物質を意味する。DCPDに関する「加水分解安定性」なる語は自然発生的加水分解および／または分解に対して安定化されたDCPDを意味する。

ピロ磷酸塩錯体を含むDCPDは当業者に既知の多数の方法により製造されうる。一般に、たとえば炭酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウムおよびこれらの混合物(普通に

性ピロ磷酸塩は当業者に周知である。ピロ磷酸塩錯体を生成させるにはたとえばピロ磷酸テトラナトリウムおよびピロ磷酸テトラカリウムのようなピロ磷酸テトラアルカリ金属塩が好ましいが、ピロ磷酸テトラナトリウムが特に好ましい。部分的加水分解安定性を得るためにEDCに添加されるべき可溶性ピロ磷酸塩の量はDCPDの重量に基づいてピロ磷酸塩として約0.1～約5重量% P_2O_5 である。DCPDの重量に基づいて、ピロ磷酸塩として約0.5～約2.5重量% P_2O_5 の添加に相当する量で可溶性ピロ磷酸塩を加えることが好ましい。さらに別の基準に基づけば、可溶性ピロ磷酸塩は約0.2～約2.5重量%のピロ磷酸塩 P_2O_5 を含有するDCPDを生ずる量で加えられ、これは代表的な安定化されたDCPDを幾わす。

ピロ磷酸塩錯体を含むDCPDをスラリーから回収しそして次いで乾燥させた後、たとえば

たとえばオルト磷酸塩のようなただ1個の磷酸原子を有する化合物の薬学的に許容しうる塩は総合磷酸塩程にはDCPDに多くの安定性を与えないがそれを本発明方法に製造されるDCPD中に存在させることは有害ではない。実際、最大の弗化物安定性を得るには、総合磷酸塩と共にかかる化合物を加えることが望ましい。

薬学的に許容しうる総合磷酸塩の量は広範囲内で変化しうる。DCPDの重量に基づいて約0.1重量部の低濃度において有利な効果が観察されるけれども、一層高い濃度、たとえば約0.3重量部以上の濃度を使用するのが好ましい。DCPDの重量に基づいて約3重量部以上の使用には有利な効果は認められずそしてより高い濃度の総合磷酸塩の存在は可溶性弗化物安定性のある程度損なり。本発明の開示から当業者には明らかであろうが、薬学的に許容しうる総合磷酸塩の

本発明方法により製造されるDCPDはたとえばモノフルオロ磷酸ナトリウム、モノフルオロ磷酸カリウムなどのようなモノフルオロ磷酸アルカリ金属塩と共に練歯磨処方中に使用されうる。DCPDと共に使用にはモノフルオロ磷酸ナトリウムがより好ましい。

本発明方法により製造されたDCPDは当業者には明らかなようにその他の歯科用研磨剤と組合せることができる。かかる歯科用研磨剤の例としてはたとえば不溶性メタ磷酸塩、シリカゲル、アルミナ、チョークなどをあげることができるがこれらに限定される訳ではない。本発明方法により製造されたDCPDを使用して満足すべき結果が得られるけれども、変色物質、食物粒子、酒石などで非常にひどくおおわれている歯を清浄化するにはたとえば無水オルト磷酸ジカルシウムすなわち沈降無水オルト磷酸ジカルシウム

正確な濃度は多数の要因、たとえば磷酸トリマグネシウムの量およびピロ磷酸塩錯体の量、DCPDの品質、使用される特定の総合磷酸塩などによる。しかしながら、DCPDの重量に基づいて約0.3重量部〜約2重量部を加えるのが好ましい。

ピロ磷酸塩錯体および磷酸トリマグネシウムおよび総合磷酸塩がDCPDに優れた可溶性弗化物安定性を与える機構は理解されていない。なぜ最初には、総合磷酸塩が強力なカルシウム金属イオン封鎖剤であるので優れた結果はこれの作用により達成されるものと考えられた。しかしながら、ピロ磷酸塩錯体およびトリマグネシウム錯体を含むDCPD調製物がニトリロトリ酢酸トリナトリウムまたはエチレンジアミンテトラ酢酸テトラナトリウムと混合された場合に得られるDCPDの加水分解安定性は本発明方法により得られる安定性程には良好ではなかつた。

のようなさらに別の歯科用研磨剤を加えるのが望ましい。少量の追加の研磨剤を含むするかかるDCPDの調製はたとえば米国特許第3,334,979号明細書に記載のように当業者には既知である。

本発明方法により製造されたDCPDを含む最終歯磨組成物の調製においては、練歯磨および/または歯磨粉の処方中で使用されている補助剤の実際上すべてを使用することができる。練歯磨はたとえば一般には弗素イオン源(たとえばモノフルオロ磷酸ナトリウム)、甘味剤(たとえばサツカリン)、保湿剤(たとえばソルビトールまたはグリセリン)、結合剤(たとえばヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど)、乳化剤(たとえばラウリル硫酸ナトリウム、スクロースモノラウレート、またはアルコール1モル当たり約3〜約10モルのエチレンオキッドと反応せしめられたトリ

表 2

弗化物安定性

6	磷酸トリマグネシウム ヘキサメタ磷酸ナトリウム	2 1	455
7	磷酸トリマグネシウム トリメタ磷酸ナトリウム	2 1	490
8	磷酸トリマグネシウム 8Q ガラス状磷酸塩 ^c	2 1	490
9	磷酸トリマグネシウム ピロ磷酸テトラナトリウム	2 1	495
10	磷酸トリマグネシウム トリポリ磷酸ペンタナトリウム	2 1	565

(注) a DCPD は 0.5 多ピロ磷酸塩結晶を含有する。

b 約 200 個の磷原子を含有している。

c モンサント社から商業的に入手可能。

実施例 II

実施例 I の操作を繰り返す。添加された練歯磨剤の可溶性弗化物含量は約 1,000 ppm である。結果は表 2 に示すとおりである。

実施例	DCPDへの粉末添加剤	量(重量%)	残存可溶性F(ppm)
11	磷酸トリマグネシウム	2	510
12	磷酸トリマグネシウム	5	480
13	トリポリ磷酸ペンタナトリウム メタ磷酸ナトリウム	0.5 0.5	530
14	トリポリ磷酸ペンタナトリウム ピロ磷酸2水素ジナトリウム	0.5 0.5	290
15	磷酸トリマグネシウム トリポリ磷酸ペンタナトリウム	2 2	570
16	磷酸トリマグネシウム トリポリ磷酸ペンタナトリウム	2 1.5	550
17	磷酸トリマグネシウム トリポリ磷酸ペンタナトリウム	2 1	570
18	磷酸トリマグネシウム トリポリ磷酸ペンタナトリウム ヘキサメタ磷酸ナトリウム	2 0.5 0.5	600
19	磷酸トリマグネシウム トリポリ磷酸ペンタナトリウム ピロ磷酸2水素ジナトリウム	2 0.5 0.5	590

実施例 III

実施例 II からの DCPD の試料を 2 多磷酸トリマグネシウム、1 多トリポリ磷酸ペンタナトリウムおよび 0.05 多磷酸モノナトリウムとブレンドする。DCPD を約 1,000 ppm の可溶性弗化物を含有する実施例 II の練歯磨剤中に使用しそして 50℃ で 6 週間貯蔵する場合約 610 ppm の可溶性弗化物が試験後に残存する。

本発明は特定の態様について詳記したけれども、これは単に説明のためのみであつてこれら態様に限定されるものではない本発明のその他の態様および操作方法は本明細書の開示から当業者には自明であらう。したがつて、かかる本発明の態様は本発明の趣旨を逸脱することなく本発明に包含されるものである。

* NOTICES *

1. This document has been translated by computer.

So the translation may not reflect the original precisely.

2. **** shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

(19) Japanese Patent Office (JP)

(11) Published patent application

(12) Patent Laid-Open (A) 57-42,519

(51) Int.Cl.3

01 C B 25/42

//C 09 K 3/14

Identification mark

A reference number in the office

508-4G

6561-4H

(43) Disclosure : March 10, 1982

The number of invention : 2

Request for examination : Not requested

(all page 7)

(54) A manufacturing method of the Dicalcium phosphate dihydrate

(21) Japanese Patent Application No. 55-119,571

(22) Application : August 29, 1980

(72) An inventor : William Martin Jarvis

State of United States of America Missouri Webster globe Clark Avenue the 822nd

(72) An inventor : Kyun Young Kim

State of United States of America Missouri Clayton Ritsu diMoore drive the eleventh

(71) Applicant : Monsanto company

800 N. Lindberg Blvd, St. Louis, MO 63167, USA

(74) Agent

Attorney

Akira Yamashita

Description

1. Title of the invention

a manufacturing method of the Dicalcium phosphate dihydrate

A constituent as claimed in claims Clause 7 where quantity of the pyrophosphate complex is approximately 0.5% by weight – approximately 2.5% by weight.

9)

A constituent as claimed in claims Clause 7 where quantity of phosphoric acid trimagnesium is approximately 0.5% by weight – approximately 2.5% by weight.

10)

A constituent as claimed in claims Clause 7 where quantity of the pharmaceutically acceptable polyphosphate is approximately 0.3% by weight – approximately 2% by weight.

3. Detailed description of the invention

The present invention relates to Dicalcium phosphate dihydrate having the manufacturing method of toothpaste abrasives and the homeostasis that are improved if it says in detail. For example, spontaneous hydrolysis and/or Orth Dicalcium phosphate dihydrate ($\text{CaHPO}_4 / 2\text{H}_2\text{O}$) stabilized to resolution have been used in dental powder in a little pyrophosphoric acid tetrasodium by a defined method or orthophosphoric acid avian magnesium for many years by U.S. Pat. No. 2,287,699 by Mr. Moss.

Actually, when a little pyrophosphoric acid tetrasodium and both phosphoric acid trimagnesium are often used in dental powder, the Dicalcium phosphate dihydrate is stabilized to hydrolysis of the spontaneity and/or resolution.

Even more particularly, if it is those skilled in the art, it is common knowledge, but the toothpaste formula using the Dicalcium phosphate dihydrate often contains monofluorophosphoric acid sodium or potassium as fluorine ion source for plastic suppression of the tooth caries or delay.

That is, the application of hydrolysis of the spontaneity and/or the Dicalcium phosphate dihydrate with monofluorophosphoric acid sodium stabilized to resolution or the potassium is well known to those skilled in the art using pyrophosphoric acid tetrasodium and/or phosphoric acid avian magnesium without another abrasives are used, or using.

Though the results that it can be satisfied with when the toothpaste formula is used are provided, it was found that a soluble fluorine ion was lost with time course by a toothpaste formulation.

For example, if Dicalcium phosphate dihydrate stabilized in pyrophosphoric acid tetrasodium corresponding to P_2O_5 to 1% by weight or 8 phosphoric acid trimagnesium hydrate of approximately 2% by weight as pyrophosphate and soluble fluoride of approximately 1,000ppm are provided, that the toothpaste formulation which contained enough monofluorophosphoric acid sodium lost soluble fluoride of the true mass after the long-term storage was found.

When both phosphoric acid trimagnesium and pyrophosphoric acid tetrasodium are used as for soluble fluoride homeostasis together, very few improvement is seen.

as disclosed in each description of U.S. Pat. Nos. 2,287,699, 3,012,852, 3,169,096 and 3,411,873.

If subsequently a pyrophosphoric acid tetra alkali metal salt of 0.3 weight % P_2O_5 substantial amount is added to aqueous mixture containing DCPD having the pH of approximately 5.5 – approximately 6.5 and, in the preferred embodiment, the DCPD sets the pH of approximately 6.5 – approximately 8.0 to this DCPD slurry, it is made by adding lime of the quantity enough.

The soluble pyrophosphate which is useful to prepare a pyrophosphate complex is well known to those skilled in the art.

For example, a pyrophosphoric acid tetraalkyl metal salt such as the pyrophosphoric acid tetrasodium and pyrophosphoric acid tetrapotassium is desirable so that pyrophosphate complex is produced, but pyrophosphoric acid tetrasodium is particularly desirable.

The quantity of the soluble pyrophosphate which should be added by DCPD to obtain partial hydrolysis homeostasis is approximately 0.1 approximately five – weight % P_2O_5 as pyrophosphate based on weight of the DCPD.

Based on weight of the DCPD, it is desirable to add soluble pyrophosphate with quantity corresponding to the addition of approximately 0.5 approximately 2.5 – weight % P_2O_5 as pyrophosphate.

The soluble pyrophosphate is added with quantity to produce DCPD containing pyrophosphate P_2O_5 of approximately 0.2 – approximately 2.5% by weight if based on still another criteria, and this represents representative stabilized DCPD.

After subsequently having been dried, DCPD containing pyrophosphate complex is collected from slurry and phosphoric acid tris magnesium is added by a method well known in the art that blends, for example, pulverulent phosphoric acid tris magnesium with DCPD.

The quantity of phosphoric acid trimagnesium which can be used in a constituent of the present invention can change in wide ranges.

Without generally being observed at the levels approximately 0.1% by weight or less based on weight of the DCPD and the advantageous effect of phosphoric acid trimagnesium is not seen in the homeostasis that is more additive at the levels approximately 5% by weight or more based on weight of the DCPD.

It is preferable to add approximately 0.5% by weight – approximately 3% by weight based on weight of the DCPD.

Even more particularly, generally phosphoric acid trimagnesium used in a present invention method is added as 8 hydrate.

However, because it is not known, as for the exact form of effective magnesium phosphate after magnesium phosphate was mixed in DCPD-based toothpaste, the or other hydrate of magnesium phosphate can be equivalent.

For example, the pharmaceutically acceptable salt of the chemical compound having one just phosphorus atom such as the orthophosphate does not provide much homeostasis as the condensed phosphate in DCPD, but it is not noxious to make it exist in DCPD prepared by a present invention method.

Actually, it is desirable to add chemical compound to suffer from with condensed phosphate to obtain maximal fluoride homeostasis.

The quantity of the pharmaceutically acceptable condensed phosphate can change in wide ranges.

Though advantageous effect is observed in approximately around 0.1% of low concentration based on weight of the DCPD, what use levels still higher level, e.g., approximately 0.3% by weight or more is desirable.

The advantageous effect is not accepted for application approximately 3% by weight or more based on weight of the DCPD and the presence of the condensed phosphate of a higher level spoils soluble fluoride homeostasis to some extent.

Even if it is obvious to those skilled in the art from this summary of the invention, the accurate density of pharmaceutically acceptable condensed phosphate depends on quantity of a large number of factors, e.g., the phosphoric acid tris magnesium and quantity of the pyrophosphate complex, a quality of the DCPD, used particular condensed phosphate.

However, it is preferable to add approximately 0.3% by weight - approximately 2% by weight based on weight of the DCPD.

The mechanism providing the soluble fluoride homeostasis that was able to be superior to DCPD in pyrophosphate complex and phosphoric acid avian magnesium and condensed phosphate is not understood.

At first as a result of having been superior because it was the calcium metal chelate compounds that condensed phosphate was strong, it was thought that it was accomplished by the action of this.

However, the hydrolytic stability of the DCPD which was provided when the DCPD constituent which contained pyrophosphate complex and an avian magnesium complex was mixed with nitrilotriacetic acid trisodium or ethylenediaminetetraacetic acid tetrasodium was not good as the homeostasis to be provided by a present invention method.

The DCPD prepared by a present invention method can be used, for example, in toothpaste formula with a monofluorophosphoric acid alkali metal salt such as monofluorophosphoric acid sodium, the monofluorophosphoric acid potassium.

Monofluorophosphoric acid sodium is more desirable for application with DCPD.

As will be apparent to those skilled in the art, the DCPD prepared by a present invention method can be put together with other dental abrasives.

solid DCPD product is separated from slurry, and it is dried and Codium fragile is processed.

Bit of the sample, specimen is separated and quantity of P_2O_5 corresponding to the existing pyrophosphate complex is measured according to a well-known ion exchange method for tris sodium phosphate analysis substantially (cf. entitled "the standard procedure for avian sodium phosphate analysis by a simplified ion exchange method" ASTM D-2671-70 (a 1975 revote)).

That pyrophosphate complex ingredients content is approximately 0.5% is measured.

It is used to produce similar toothpaste formulations (this is representation of the things which commercially can be obtained other than spice) when each moiety of the DCPD containing pyrophosphate complex is dried and it is blended with Codium fragile treated rear, pulverulent phosphoric acid tris magnesium and/or pulverulent condensed phosphate and it is disclosed in U.S. Pat. No. 3,308,029.

This contains addition fluoride of approximately 1,000ppm.

This formulation as follows.

Part by weight

Glycerin : 21.8

DCPD : 49.6

Sodium lauryl sulfate : 1.5

Saccharin : 0.2

Water : 25.2

Monofluorophosphoric acid sodium : 0.8

Carboxymethyl-cellulose : 0.9

Each sample, specimen of the paste is moved in plastic bottle.

Then, it can become available in open of 50 degrees Celsius as the accelerated deterioration test that it is corked and was imitated for 2-year storage in ambient temperature of the plastic bottle for six weeks.

These bottle is taken out from open and potentiometry does the soluble fluoride level of the formulation after storage for six weeks.

The storage results six weeks later are streets shown in Table 1.

Example II

Operation of Example I is repeated.

The soluble fluoride ingredients content of the added toothpaste agent is approximately 1,000ppm.

The results are streets shown in Table 2.